



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115279340 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 01

(21) 申请号 202180020993.7

(22) 申请日 2021.03.16

(30) 优先权数据

62/989,913 2020.03.16 US

17/135,528 2020.12.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.09.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2021/050288 2021.03.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/186437 EN 2021.09.23

(71) 申请人 纳苏斯制药有限公司

地址 以色列特拉维夫市

(72) 发明人 加利亚·铁姆辛-克雷兹

帕维尔·卡兹丹

(74) 专利代理机构 深圳紫藤知识产权代理有限公司

公司 44570

专利代理师 吕姝娟

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书14页 附图4页

(54) 发明名称

利用粉末鼻内肾上腺素的治疗

(57) 摘要

本发明公开一种用于鼻内给药的干粉形式的药物组合物,所述药物组合物包括用于鼻内给药的干粉形式的抗过敏性肾上腺素能受体激动剂,所述组合物包括与至少一功能性添加剂组合的活性剂的固体颗粒,以及一惰性载体的固体颗粒。

1. 一种药物组合物,其特征在于:所述药物组合物包括作为活性剂的抗过敏性肾上腺素能受体激动剂,所述抗过敏性肾上腺素能受体激动剂是用于鼻内给药的干粉形式,所述组合物包括第一类固体颗粒及第二类固体颗粒,所述第一类固体颗粒包括至少一活性剂与至少一功能性添加剂的组合,以及所述第二类固体颗粒包括药学上可接受的载体,其中至少约90%的所述第一类颗粒的平均粒径为约10至30微米,及小于约10%的所述第一类颗粒的平均粒径为等于或小于约10微米,以及所述第二类颗粒的平均粒径大于所述第一类颗粒的平均粒径。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于:所述第二类颗粒具有约50至200微米的平均粒径。

3. 如权利要求1或2所述的药物组合物,其特征在于:所述药物组合物除了包含在所述第一类颗粒中的所述至少一功能性添加剂及包含在所述第二类颗粒中的所述载体之外,基本上不含赋形剂。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其特征在于:所述活性剂是肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺或抗组胺剂中的任一者,或其药学上可接受的盐或衍生物。

5. 如权利要求4所述的药物组合物,其特征在于:所述活性剂是肾上腺素或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求4或5所述的药物组合物,其特征在于:所述活性剂为肾上腺素或其药学上可接受的酒石酸氢盐、盐酸盐或硼酸盐。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其特征在于:所述功能性添加剂是缓冲剂、助流剂或润滑剂中的任一者。

8. 如权利要求7所述的药物组合物,其特征在于:所述缓冲剂是磷酸二氢钠中的任一者。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的药物组合物,其特征在于:所述第一类颗粒中的所述至少一药学上活性剂与所述至少一功能性添加剂之间的比例是预先确定的。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的药物组合物,其特征在于:所述载体是乳糖一水合物、乳糖、乳糖功能类似物中的任何一者,或在所述乳糖一水合物、所述乳糖、所述乳糖功能类似物中至少两者的任何混合物。

11. 如权利要求1至9中任一项所述的药物组合物,其特征在于:所述载体是右旋糖、山梨糖醇、甘露糖醇、麦芽糖醇及木糖醇中的任一者、纤维素或纤维素衍生物,或淀粉或淀粉衍生物。

12. 如权利要求1至10中任一项所述的药物组合物,其特征在于:所述第一类颗粒与所述第二类颗粒的重量比是介于1:9与9:1之间。

13. 一种用于鼻内给药的干粉形式的肾上腺素药物组合物,其特征在于:所述肾上腺素药物组合物包括作为活性剂的肾上腺素或其药学上可接受的盐,所述组合物包括第一类固体颗粒及第二类固体颗粒,所述第一类固体颗粒包括肾上腺素或其药学上可接受的盐与生理学上可接受的缓冲剂的组合,以及所述第二类固体颗粒包括作为载体的乳糖一水合物,其中至少约90%的所述第一类颗粒的平均粒径为约10至30微米,及小于约10%的所述第一类颗粒的平均粒径为等于或小于约10微米,以及所述第二类颗粒的平均粒径大于所述第一类颗粒的平均粒径,从而提供所述肾上腺素或其药学上可接受的盐的计量的治疗有效标称

剂量。

14. 如权利要求14所述的肾上腺素药物组合物,其特征在于:所述重酒石酸肾上腺素与磷酸二氢钠之间的摩尔比为0.9:1。

15. 如权利要求13或14所述的肾上腺素药物组合物,其特征在于:所述肾上腺素的治疗有效量是相当于肌肉内给药约0.3mg或0.5mg的肾上腺素。

16. 一种根据权利要求1至12中任一项所述的用于向一受试者鼻内施用一药物组合物的一次性剂量单位形式,其特征在于:所述剂量单位装载有一预定单剂量的所述组合物,并向所述受试者提供一计量剂量的药学活性肾上腺素能受体激动剂。

17. 一种根据权利要求13或14所述的用于向一受试者鼻内施用一药物组合物的一次性剂量单位形式,其特征在于:所述剂量单位装载有一预定单剂量的所述组合物,并向所述受试者提供一计量剂量的肾上腺素。

18. 一种根据权利要求15所述的用于向一受试者鼻内施用一药物组合物的一次性剂量单位形式,其特征在于:所述剂量单位装载有一预定单剂量的所述组合物,并向所述受试者提供一计量剂量,所述一计量剂量是相当于肌肉内(i.m.)给药约0.3mg或0.5mg的肾上腺素。

19. 一种用于肾上腺素的鼻内给药的试剂盒,其特征在于:所述试剂盒包括:

(a) 用于鼻内给药的至少一剂量单位,所述至少一剂量单位包括如权利要求13至15中任一项所界定的药物组合物;以及

(b) 使用说明书。

20. 一种治疗有需要的患者的过敏性休克的方法,其特征在于:所述方法包括步骤:向所述患者施用一治疗有效量的如权利要求1至12中任一项所界定的组合物或如权利要求16所界定的至少一剂量单位。

21. 一种治疗有需要的患者的过敏性休克的方法,其特征在于:所述方法包括步骤:向所述患者施用一治疗有效量的如权利要求13至15中任一项所界定的肾上腺素组合物或如权利要求17或18所界定的至少一剂量单位。

利用粉末鼻内肾上腺素的治疗

技术领域

[0001] 本发明公开用于鼻内给药的肾上腺素能受体激动剂的干粉组合物、其制备方法及其在医学治疗中的用途。

[0002] 先前技术

[0003] 在本文中所提及的数个刊物是由括号中的阿拉伯数字表示。此等刊物可被视为与目前公开的标的相关的背景。此等刊物的完整的列表出现在说明的结尾，且紧接在权利要求之前。

背景技术

[0004] 鼻内给药：

[0005] 相较于其他的给药途径，鼻内递送具有许多引人注目的优势，即其非侵入性、快速达到与血流相关的治疗浓度、无首过代谢及易于给药。可行的鼻腔给药技术有望通过新的给药途径来开发创新的药物配方及新型药物以及已批准的活性药物成分。

[0006] 药物的鼻内递送使用数种类型的装置，例如喷雾器、加压装置、干粉喷雾器，及双向鼻内装置。

[0007] 过敏反应是一种全身性及危及生命的过敏反应，其特征在于：与血压严重降低及意识恶化相关的过敏性休克。严重过敏反应的最常见诱因是药物、昆虫毒液及食物[(1) , (2)]。肾上腺素目前被普遍地推荐为治疗过敏反应的首选药物[(3) , (4) , (5)]，对可能参与过敏反应的身体系统提供独特的效果。

[0008] 肾上腺素：

[0009] 肾上腺素作用于 α -肾上腺素能受体及 β -肾上腺素能受体。通过对 α -肾上腺素能受体的作用，肾上腺素可降低过敏反应期间发生的血管舒张及增加血管通透性，从而导致血管内流量减少及低血压。通过对 β -肾上腺素能受体的作用，肾上腺素会引起支气管平滑肌松弛，并有助于缓解过敏反应期间可能发生的支气管痉挛、喘息及呼吸困难。肾上腺素亦可缓解瘙痒、荨麻疹及血管性水肿，且可缓解与过敏反应相关的胃肠道及泌尿生殖系统症状，因为其可在胃、肠、子宫及膀胱的平滑肌产生松弛作用。通过激活 α -肾上腺素能受体及 β -肾上腺素能受体，肾上腺素通过血管收缩、降低血管通透性、支气管扩张、水肿减轻及心脏内的正性肌力作用，在功能上拮抗过敏反应的所有重要病理机制(6)。

[0010] 肾上腺素目前仅可用于注射剂型、安瓿或自动注射器(7)。各个自动注射器包含单剂量肾上腺素，建议剂量为供单次使用的0.3mg/0.3mL或0.5mg/mL的肾上腺素注射液。严重的持续性过敏反应可能需要重复注射。

[0011] 未能及时给予肾上腺素已被确定为导致全身性过敏反应患者死亡的最重要因素。因此，建议有严重过敏反应史的患者或护理人员注射肾上腺素，以便进行急救治疗(8)。然而，肾上腺素注射液的使用由于其潜在的缺点而受到限制。已经进行研究以寻找肾上腺素自动注射器的替代品。临床研究已证明通过鼻内(intranasal, IN)途径在人体中施用肾上腺素的可行性。在紧急情况下，由于给药方便，可考虑将鼻内给药作为肾上腺素注射的替代

途径。

[0012] 当皮下或肌内给予时,肾上腺素起效快且作用持续时间短。

[0013] 最近一项研究的结果 (INS015-17-112) 将肾上腺素鼻喷雾剂的两种配方: 水性 (aqueous, AQ) 及水醇 (hydro-alcoholic, HA) (两种研究产品皆由 Insys 开发) 与 EpiPen® 用于成人季节性过敏进行比较, 并报导相较于 EpiPen® 0.3mg IM, 在单次 6mg AQ 及 HA 的剂量后, 肾上腺素迅速吸收, 5 分钟内肾上腺素血浆浓度高于 100pg/mL, AQ 的中位 T_{max} 在 5 至 16 分钟内, HA 的中位 T_{max} 在 3 至 10 分钟内, EpiPen® 的中位 T_{max} 为 5 分钟。过敏原挑战主要影响肾上腺素的吸收, AQ 的 C_{max} 增加了 1.72 倍, HA 增加了 1.43 倍, AQ 或 HA 的 AUC 变化很小; EpiPen® 暴露则不受影响 (9)。

[0014] 相似地, 在健康志愿者中进行的另一项研究显示在盐水制剂中 5mg 的鼻内肾上腺素具有显着的全身吸收, 其与 0.3mg 的 IM 肾上腺素相当, 在 0 至 120 分钟的平均曲线下面积 (area under the curve, AUC) 值分别为 18.3 及 19.4ng*min/mL (9)。

[0015] 来自文献的肾上腺素的药代动力学 (pharmacokinetic, PK) 特征呈现在表 1 中 (9):

[0016] 表 1 肾上腺素经由肌肉及鼻内途径的药代动力学特征

肾上腺素制剂	T_{max} (分钟)	C_{max}	$C_{基线}$ (pg/mL)	AUC _{0-120 分钟} (ng.min/mL)
		(pg/mL) 平均 (±SD)	平均 (±SD)	
肾上腺素 0.3 mg IM	67 ± 43	309 ± 88	35 ± 23	18.3 ± 9.3
肾上腺素 5 mg IN	70 ± 17	386 ± 152	8 ± 6	19.4 ± 12.1

[0018] 由于使用此种剂型的许多优点包括改进的稳定性、更大剂量的给药及缺乏微生物生长 (无需防腐剂), 因此干粉剂被用于鼻内药物递送。鼻内粉末的给药可提高患者的依从性, 尤其是在所递送的包含赋形剂的溶液组合物的气味及味道令人不愉快的情况下。相较于药物溶液, 粉末的给药会导致与鼻粘膜的长时间接触。粉末形式适用于递送小分子及生物制品, 尤其是肽、激素及抗体。

[0019] W02019/038756 描述一种用于鼻内给药的干粉形式的药物组合物, 所述组合物包括至少一活性剂的固体颗粒及载体/分解剂 (disaggregation agent)/解聚剂 (deagglomerating agent)/稀释剂的固体颗粒, 所述药物组合物是基本上不含除了固体稀释剂以外的赋形剂, 所述药物组合物具有至少 90% 的含有平均粒径为 10 至 30 微米的活性剂的颗粒, 及小于 10% 的含有平均粒径为等于或小于 5 微米的活性剂的颗粒, 以及具有平均粒径为 50 至 200 微米的所述分解剂/稀释剂的颗粒。

发明内容

[0020] 本文公开一种药物组合物, 所述药物组合物包括作为活性剂的抗过敏性肾上腺素能受体激动剂, 所述抗过敏性肾上腺素能受体激动剂是用于鼻内给药的干粉形式, 所述组合物包括第一类固体颗粒及第二类固体颗粒, 所述第一类固体颗粒包括至少一活性剂与至少一功能性添加剂的组合, 以及所述第二类固体颗粒包括药学上可接受的载体/稀释剂/分

解剂(disaggregating agent)/解聚剂(deagglomerating agent),其中至少约90%的所述第一类颗粒的平均粒径为约10至30微米,及小于约10%的所述第一类颗粒的平均粒径为等于或小于约10微米,以及所述第二类颗粒的平均粒径大于所述第一类颗粒的平均粒径。所述第二类颗粒的平均粒径为约50至200微米。

[0021] 在本公开的所有方面和实施例中,所述药物组合物除了包含在所述第一类颗粒中的所述至少一功能性添加剂及包含在所述第二类颗粒中的所述载体之外,可基本上不含赋形剂。

[0022] 在所公开的药物组合物的实施例中,所述活性剂可为肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺或抗组胺剂或其药学上可接受的盐或衍生物中的任一者,但不限于此。在一些具体实施例中,所述活性剂为肾上腺素或其药学上可接受的盐,其可为药学上可接受的酒石酸氢盐、盐酸盐或硼酸盐中的任一者,以及其水合物及无水物。

[0023] 包含在所述第一类颗粒中的功能性添加剂可为缓冲剂、助流剂或润滑剂中的任一者。所述第一类粒子中所包含的缓冲剂可为磷酸二氢钠,但不限于此。

[0024] 在目前所公开的药物组合物的实施例中,根据具体成分的化学及其他性质,预先确定第一类型颗粒中的至少一药物活性剂与至少一功能性添加剂之间的比例。

[0025] 在本发明所公开的药物组合物的实施例中,载体/稀释剂/分解剂/解聚剂可为乳糖一水合物(lactose monohydrate)、乳糖、乳糖功能类似物中的任一者,或其中至少两者的任何混合物。或者,载体/稀释剂/分解剂/解聚剂可为右旋糖、山梨糖醇、甘露糖醇、麦芽糖醇及木糖醇、纤维素或纤维素衍生物、或淀粉或淀粉衍生物中的任一者。

[0026] 在目前所公开的药物组合物的实施例中,所述第一类颗粒与所述第二类颗粒之间的重量比可介于1:9与9:1之间,例如1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:6、7:3、8:2或9:1,以及其之间的任何中间比例。

[0027] 在一具体实施例中,本公开提供一种用于鼻内给药的干粉形式的肾上腺素药物组合物,所述肾上腺素药物组合物包括作为活性剂的肾上腺素或其药学上可接受的盐,所述组合物包括第一类固体颗粒及第二类固体颗粒,所述第一类固体颗粒包括肾上腺素或其药学上可接受的盐与生理学上可接受的缓冲剂的组合,以及所述第二类固体颗粒包括作为载体的乳糖一水合物,其中至少约90%的所述第一类颗粒的平均粒径为约10至30微米,及小于约10%的所述第一类颗粒的平均粒径为等于或小于约10微米,以及所述第二类颗粒的平均粒径大于所述第一类颗粒的平均粒径,从而提供所述肾上腺素或其药学上可接受的盐的计量的治疗有效标称剂量。在此肾上腺素药物组合物中,重酒石酸肾上腺素(epinephrine bitartrate)与磷酸二氢钠之间的摩尔比可为0.9:1。在此肾上腺素药物组合物中的肾上腺素的治疗有效量基本上相当于肌内(intra-muscularly, i.m.) (亦称为IM) 给药约0.3mg或0.5mg的肾上腺素。

[0028] 本文进一步公开一种根据权利要求1至12中任一项所述的用于向一受试者鼻内施用一药物组合物的一次性剂量单位形式,其中所述剂量单位装载有一预定单剂量的所述组合物,并向所述受试者提供一计量剂量的药学活性肾上腺素能受体激动剂。所述一次性剂量单位形式可装载一预定单剂量的所述组合物,并且为所述受试者提供一计量剂量的肾上腺素。

[0029] 在一些实施例中,所述剂量单位装载有一预定单剂量的所述组合物,并且为所述

受试者提供一计量剂量的肾上腺素,所述计量剂量的肾上腺素相当于肌肉内给药约0.3mg或0.5mg的肾上腺素。

[0030] 在另一方面,本文公开一种用于肾上腺素的鼻内给药的试剂盒,所述试剂盒包括用于鼻内给药的至少一剂量单位以及使用说明书,其中所述至少一剂量单位包括如本文中所公开的藥物组合物。

[0031] 更进一步,本文提供一种治疗有需要的患者的过敏性休克的方法,所述方法包括步骤:向所述患者施用一治疗有效量的如本文中所公开的组合物或如本文中所公开的至少一剂量单位。

[0032] 在一具体实施例中,本公开提供一种治疗有需要的患者的过敏性休克的方法,所述方法包括步骤:向所述患者施用一治疗有效量的如本文中所界定的肾上腺素组合物或如本文中所公开的至少一剂量单位。

附图说明

[0033] 为了更佳地理解本文中所公开的标的,并举例说明如何在实施中实现,现在将仅通过非限制性示例的方式在参考附图中描述实施例,其中:

[0034] 图1是用于鼻内给药的示例性单位剂量粉末装置及其组件。

[0035] 图2是如实例1所述,本实例中所使用的改进型喷雾干燥装置的示意图。

[0036] 图3是实例2所获得的干粉鼻内制剂的乳糖一水合物(不规则的大颗粒)及重酒石酸肾上腺素/磷酸二氢钠颗粒(小球状的颗粒)的SEM图。

[0037] 图4显示在实例2中所获得的干粉鼻内制剂的粒径分布。

具体实施方式

[0038] 本文公开了干粉形式的新制剂,用于药物活性剂的鼻内给药。通常,根据本公开的制剂包含两种类型的固体颗粒,第一种类型的基本上球形的颗粒,包含药物活性剂与功能性添加剂的组合,第二种类型的不规则形状的颗粒包含基本上惰性的载体/稀释剂/分解/解聚剂。

[0039] 在第一方面,本公开涉及一种用于鼻内给药的干粉形式的药物组合物,所述药物组合物包括第一类固体颗粒及第二类固体颗粒,所述第一类固体颗粒包括至少一药物活性剂与至少一功能性添加剂的组合,以及所述第二类固体颗粒包括药学上可接受的载体/稀释剂/分解剂/解聚剂,其中至少约90%的所述第一类颗粒的平均粒径为约10至30微米,及小于约10%的所述第一类颗粒的平均粒径为等于或小于约10微米,以及所述第二类颗粒的平均粒径大于所述第一类颗粒的平均粒径,例如平均粒径为约50至200微米。

[0040] 以干粉形式的用于鼻内给药的活性剂通常通过研磨技术生产。结果,其粒径分布很宽,且颗粒通常是非球形及不均匀的。然而,应避免存在小于5微米(μm)的活性剂颗粒。此种非常小的颗粒可能通过鼻内喷雾或吸入到达肺粘膜,从安全角度来看,其对于鼻内给药是完全不能接受的。因此,本发明公开的组合物的尺寸分布,其中包含药物活性剂的颗粒的主要部分(约90%)具有10至30微米的平均尺寸,且仅小于10%的颗粒具有平均直径小于5微米,其在鼻内喷雾中的使用使其有利于鼻内给药。

[0041] 在本公开的所有方面的所有实施例中,药物活性剂可为肾上腺素能受体激动剂,

例如,但不限于肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺或抗组胺剂或其药学上可接受的盐或衍生物中的任一者。具体的药物活性剂是,但不限于,肾上腺素或其药学上可接受的盐,例如,但不限于肾上腺素的酒石酸氢盐、盐酸盐或硼酸盐中的任一者。

[0042] 在本公开的所有方面的所有实施例中,所述功能性添加剂可为缓冲剂、助流剂或润滑剂等中的任一者。缓冲剂可为但不限于磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、Tris-缓冲液或任何其他可以提高pH的生理学及药学上可接受的缓冲液。功能性添加剂与活性剂相容。

[0043] 在本公开的所有方面的所有实施例中,惰性载体/稀释剂/分解剂/解聚剂可为乳糖一水合物、乳糖、乳糖功能类似物中的任一者,或其中至少两者的任何混合物。乳糖功能类似物可为但不限于右旋糖、山梨糖醇、甘露糖醇、麦芽糖醇及木糖醇,或纤维素或纤维素衍生物,或淀粉或淀粉衍生物。例如,乳糖粉是作为鼻用药物的载体,在短期及长期随访中对药物吸收或鼻上皮并无影响[(10), (11), (12)]。

[0044] 在本公开的所有方面及实施例中,除了包含在所述第一类颗粒中的至少一功能性添加剂及包含在所述第二类颗粒中的惰性载体/稀释剂/分解剂/解聚剂之外,本发明的药物组合物基本上不含赋形剂。

[0045] 根据本公开的药物组合物可包含在一次性剂量单位中,以用于鼻内给药,提供一预定剂量剂量的肾上腺素。图1显示此种剂量单位的一实例,其显示Aptar Pharma所制备的单位剂量粉末装置(Unitdose Powder Device, UDS)。此种类型的粉末喷雾的装置是用户友好型的,旨在使非医疗保健专业人员或未受过医学培训的患者或护理人员能够系统性递送小剂量且准确计量的药物制剂。

[0046] 因此,在另一方面,本公开涉及一种剂量单位形式,特别是一次性剂量单位形式,用于向一受试者鼻内施用根据本公开的所有方面及实施例的药物组合物,其中所述剂量单位装载有一预定剂量的组合物,并向所述受试者提供一剂量剂量的包含在组合物中的药物活性成分。如以下实例所示,装载有肾上腺素-缓冲剂组合的剂量单位装置在正常及加速储存条件下展现出良好的产品稳定性。

[0047] 可使用双剂量及多剂量的鼻内给药装置。此种粉末递送装置通常具有一性的药物容纳构件及可与多个药物容纳构件一起包装的可重复使用的装置本体。一次性药物容纳构件在标准尺寸的吸入胶囊中包含粉末药物。各个胶囊内容物等于一剂量。

[0048] 此外,用于递送多种鼻用药物的注射器驱动及泵驱动的喷雾雾化器可用于本药物组合物的递送。

[0049] 在本公开的所有方面的具体实施例中,所述药物活性成分是肾上腺素。

[0050] 本文中所公开的一种用于鼻内给药的肾上腺素微球粉末的具体制剂亦称为FMXIN002。通常,此制剂包括作为药物活性成分的重酒石酸肾上腺素(epinephrine bitartrate)的固体基本球形颗粒及作为pH调节功能性添加剂的磷酸二氢钠(第一类颗粒)以及作为载体/稀释剂/分解剂/解聚剂的乳糖一水合物的固体不规则形状的颗粒(第二种颗粒)。令人惊讶的是,如图3及实例2所示,第一类较小的颗粒不仅含有肾上腺素,而且含有磷酸二氢钠,其为无法预期的,且如本文中所讨论,具有减少肾上腺素对局部刺激的任何影响的主要优点。FMXIN002可通过鼻内递送装置,例如如上所述的一次性鼻内装置进行鼻内给药。

[0051] 更详细地说,FMXIN002肾上腺素微球粉是由两组颗粒组成:大部分为重酒石酸肾

上腺素及缓冲剂 (pH调节剂) 颗粒 (药物颗粒), 即至少约80%、85%、90%的颗粒或更多, 具有10至30 μm 的最佳平均直径, 以及少于约10%、9%、8%、7%、6%或5%的药物颗粒具有小于约5 μm 的平均直径, 防止肺吸入。乳糖一水合物颗粒较大, 且范围在约50至约200 μm 之间。一体外研究表明, 在粉末沉积在鼻腔之后, 肾上腺素立即溶解在鼻液中, 且由于球形及小粒径以及高水溶性而迅速地通过鼻上皮吸收 (10)。在具体实施例中, 重酒石酸肾上腺素与磷酸二氢钠之间的摩尔比为0.9:1 (重量比为1.67/1)。

[0052] 如上所述, 所述第一类颗粒包括活性药物及功能性添加剂, 例如肾上腺素或其盐及缓冲剂, 例如磷酸二氢钠。在其他的实施例中, 可将缓冲剂材料添加至肾上腺素微球中, 以提供药学上可接受的pH。一些肾上腺素盐, 例如重酒石酸肾上腺素具有低于3.5的酸性pH值。如上所述, 仅包括此等盐的微球的给药会引起鼻粘膜的刺激及不适。在此种情况下, 建议调节鼻腔中的pH值, 如本文中所述及示例, 例如通过添加提高pH值的缓冲液。

[0053] 所述pH调节剂 (缓冲剂), 例如少量的生理磷酸盐缓冲剂 (磷酸二氢钠), 用于在肾上腺素溶液溶解在鼻粘液中之后, 维持其足够的pH, 并防止对患者的局部刺激或任何其他的不适。

[0054] 例如描述于W02019/038756中, 所公开的药物组合物可通过改进的喷雾干燥方法而制备。用于制备所公开的干粉形式的药物组合物的装置主要包括以下部件:

[0055] (a) 一喷雾干燥室, 能够将活性剂及功能性添加剂的澄清及均匀溶液进行喷雾干燥, 以获得所述第一类干粉颗粒, 具体地, 其中所述溶液不含其他赋形剂;

[0056] (b) 一旋风分离器, 能够接收来自喷雾干燥室的干粉颗粒及湿空气流, 通过涡流分离, 将所述颗粒与湿空气分离, 排出空气, 并通过一袋式滤器将经分离的颗粒转移至一接收室选; 以及

[0057] (c) 一接收室, 预填充有载体/稀释剂/分解剂/解聚剂, 用于接收来自所述旋风分离器的经分离的干粉颗粒, 将所述颗粒与载体/稀释剂/分解剂/解聚剂一起搅拌及均匀化, 以获得本发明所公开的干粉形式的药物组合物。所述载体/稀释剂/分解剂/解聚剂能够在所述接收室中的搅拌过程中与颗粒碰撞并连续原位共混, 从而防止颗粒聚集并保持其原始的尺寸及形状。

[0058] 所述喷雾干燥室配备有喷嘴, 用于产生活性剂溶液的液滴, 以控制液滴及粉末的粒径, 并使热传递及溶剂蒸发的速率最大化。取决于所使用的特定喷嘴, 液滴尺寸可在20至180 μm 的范围内。在本实施例中, 所述活性剂的喷雾溶液不含任何载体/稀释剂/分解剂/解聚剂。所述喷嘴设计用于将所述活性剂的溶液喷洒至一热气流中, 从而在所述喷雾干燥室内实现热气流及喷雾溶液的充分混合及均匀分布, 以允许液体基本上完全蒸发及从整个所述室的混合物中干燥活性剂的固体颗粒。

[0059] 在实验室的规模上, 除了所述接收室的旋转之外, 通过使用一磁力搅拌器及适当尺寸的磁棒来实现搅拌及均匀化。在产业的规模上, 搅拌及均匀化可通过使用适当尺寸及形式的机械搅拌器或整个接收室的移动、旋转及振动来实现。传统的喷雾干燥装置包括收集活性剂的干粉颗粒的空接收室。此接收器时常被清空以确保连续过程。相反的, 本申请公开预填充有一连续搅拌的载体/稀释剂/分解剂/解聚剂的接收室, 用于防止干粉颗粒的聚集, 并保持其原始尺寸及形状。

[0060] 通常, 通过使用所述的装置制备目前公开的药物组合物包括以下步骤:

[0061] A. 制备在一有机溶剂(例如丙酮)或溶剂混合物、在溶剂-水或水混溶性溶剂混合物中,或在水中的至少重酒石酸肾上腺素或其其他药学上可接受的盐或另一种活性肾上腺素类似物及pH调节剂(缓冲剂,例如磷酸二氢钠)的一澄清且均匀的溶液)。

[0062] B. 利用载体/稀释剂/分解剂/解聚剂填充接收室,并在接收室中连续搅拌载体/稀释剂/分解剂/解聚剂;

[0063] C. 将步骤(A)中所制备的溶液与热空气或气体一起通入喷雾干燥室,在喷雾干燥室中对溶液进行喷雾干燥,以在湿空气或气体中获得所述至少一活性剂的干粉颗粒,并将得到的干粉颗粒及湿空气或气流递送至旋风分离器;

[0064] D. 在旋风分离器中通过涡流分离将颗粒与湿空气或气体分离,排出空气或气体,将经分离的颗粒通过一袋式过滤器转移至接收室;

[0065] E. 在接收室中将步骤(D)中所获得的所述颗粒与载体/稀释剂/分解剂/解聚剂一起搅拌及均匀化,以获得本公开的干粉形式的药物组合物;其中,所述载体/稀释剂/分解剂/解聚剂能够在接收室中的搅拌过程中与颗粒碰撞并连续原位共混,从而防止颗粒聚集并保持其原始的尺寸及形状;以及

[0066] F. 任选地,将(E)中所获得的药物组合物与一额外量的载体/稀释剂/分解剂/解聚剂进行额外的混合,以在所述药物组合物中实现所需的活性剂与载体的比例。

[0067] 在另一方面,本公开提供用于治疗及/或减轻对如本文中所定义的肾上腺素能受体激动剂有反应的医学病症的方法,例如但不限于肾上腺素及其药学上可接受的盐。根据本发明的治疗方法包括向有需要的一受试者鼻内施用一治疗有效量的本文中所公开的肾上腺素能受体激动剂药物组合物,任选地以本文中所公开的剂型单位进行装载。在具体的实施例中,所述肾上腺素能受体激动剂是肾上腺素,更具体地是重酒石酸肾上腺素,其治疗有效量的IN剂量为约1.6mg至约3.2mg。治疗是从单次给药开始。倘若患者在数分钟内不稳定,可在5至15分钟内重复给予额外的剂量,并将患者转移至医院以进一步观察。易发生过敏性休克的患者或护理人员应常规配备2个装置包。依照指示,鼻内给药可对一个或两个鼻孔进行。

[0068] 本文进一步提供一种用于治疗过敏反应的试剂盒。所述试剂盒包括至少一剂量单位以及使用说明书,优选地为两个剂量单位的如本文中所公开的肾上腺素。

[0069] 在以下的描述中,将描述本申请的各个方面。为了解释的目的,阐述具体的配置及细节,以便提供对本申请的透彻理解。然而,对于本领域的技术人员来说亦将显而易见的是,可在未在本文中呈现的具体细节的情况下实施本申请。此外,为了不混淆本申请,可省略或简化众所周知的特征。

[0070] 在本文中使用的术语仅用于描述特定实施例且并不旨在限制本发明。权利要求中所使用的术语“包括(comprising)”及“包括(comprises)”不应被解释为仅限于其后所列出的组件及步骤;它们不排除其他组件或步骤。它们需要被解释为指定所提及的所述特征、整数、步骤及/或组件的存在,但不排除一个或多个其他的特征、整数、步骤或组件或其组的存在及/或添加。因此,表述“包括A及B的组合物”的范围不应限于仅由组分A及B所组成的组合物。此外,“一种包括步骤X及Z的方法”的表述范围不应受到限制仅由此等步骤所组成的方法。

[0071] 定义:

[0072] 本文中可互换使用的术语“药物”、“活性物质”、“API(active pharmaceutical ingredient)”(活性药物成分)或“有效成分”或“活性成分”、“药物活性剂”、“药物活性成分”、“活性物质”,“活性分子”、“活性化合物”等是指为一患者提供治疗/生理作用的药物活性物质,亦可指其中至少两种的混合物。

[0073] 术语“制剂”、“药物制剂”、“组合物”及“药物组合物”在本文中可互换使用,且意指包括肾上腺素能受体激动剂的制剂,例如但不限于用于治疗/药物的肾上腺素或其药学活性盐。

[0074] 本文中可互换使用的术语“惰性”或“非活性”或“非活性成分”或“惰性成分”是指药物组合物的组分,或在其制备中所使用的不立即与活性成分反应的组分或对其性质产生不利影响,或当以合理的量施用于一受试者时,引起任何的生物学效应。此等组分的一般实例在“药用赋形剂的手册”,第4版,罗,谢斯基及韦勒,制药出版社,2003中描述。另外的示例性列表是美国食品及药物管理局的非活性成分指南。

[0075] “载体”、“稀释剂”、“分解剂”及“解聚剂”在本文中可互换使用,是指添加至药物组合物中的惰性成分。

[0076] “患者”或“受试者”可与根据本发明所公开的标的的药物组合物及/或负载其的剂量单位一起给药。通常,当所述药物是本文中所述的肾上腺素能受体激动剂时,“患者”或“受试者”是患有对此种激动剂有反应的医学病症的人类。此类情况可能是心脏骤停及其他的心脏问题、易患过敏性休克的患者,包括所有的第1型过敏患者、哮喘患者等。

[0077] 本文中所使用的“肾上腺素能受体激动剂”意指刺激来自肾上腺素能受体的反应的药剂。此种激动剂的一实例是肾上腺素(epinephrine)(adrenaline)及其药学上可接受的盐。如本文中所使用,“肾上腺素”亦指其药学活性盐。

[0078] 如本文可互换使用的“pH调节剂”、“缓冲剂(buffering agent)”及“缓冲液(buffer)”应理解为是指影响其直接环境的pH值的任何化学试剂。

[0079] 术语组合物或物质“基本上不含赋形剂”是指其确实含有超过5%的此种赋形剂。

[0080] 术语“治疗”或其形式,以及术语“减轻”等应被理解为表示至少部分地改善或治愈或完全消除如本文中所定义的患者病症。

[0081] 如本文中所使用,术语“鼻内给药”意指在所述受试者的一个或两个鼻孔中经鼻给药。

[0082] 如本文中所使用,术语“合适的”意指具有能够提供定义结果的特性。

[0083] 如本文中所使用的“约”通常是指近似值。当提及药物的剂量或颗粒的尺寸等时,“约”应被理解为包括数值 $\pm 15\%$ 的范围。当提及其他的数值时,所述术语应被理解为包括数值的范围 $\pm 15\%$,例如 $\pm 15\%$ 、 $\pm 12\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 或 $\pm 1\%$ 。其他相似的术语,例如“基本上”、“通常”、“最多”等,将被解释为对术语或值的修改,使其非为绝对的。此等术语将由环境来定义,且它们修改的术语是本领域技术人员理解的。这至少包括一给定的实验、技术或用于检测一数值的仪器的预期实验误差、技术误差及仪器误差的程度。

[0084] 如本文中所使用,术语“及/或”包括一或多个相关列出的项目的任何组合。除非另有定义,否则本文所使用的所有术语(包括技术及科学术语)与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。将进一步理解,诸如在常用字典中所定义的术语,除非在本文中明确定义,应被解释为具有与其在说明书及相关技术的上下文中的含义一致的含义,且不

应以理想化或过于正式的方式来解释。为了简洁及/或明确起见,可能不会详细的描述众所周知的功能或结构。

[0085] 除非另有定义,本文所使用的所有术语(包括技术及科学术语)具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。将进一步理解,诸如在常用字典中所定义的术语,应被解释为具有与其在说明书及相关技术的上下文中的含义一致的含义,且不应以理想化或过于正式的方式来解释。除非在此明确定义。为了简洁及/或明确起见,可能不会详细描述众所周知的功能或结构。

[0086] 除非上下文明确规定,如在说明书及权利要求书中所使用,形式“一(a)”、“一(an)”及“所述”包括单数及复数的指涉词。

[0087] 在整个本说明书及随后的实例及权利要求书中,除非上下文另有要求,否则词语“包括(comprise)”以及诸如“包括(comprises)”及“包括(comprising)”的变体将被理解为暗示包含所述整数或步骤或整数的组或步骤的组,但不排除任何其他的整数或步骤或整数的组或步骤的组。

[0088] 目前所公开的标的通过以下实例进一步说明,此等实例仅是说明性的且不应被解释为限制本发明的范围。根据本文中的说明书、附图及权利要求,此等示例的变体及等效物对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0089] 应当理解,为了清楚起见,在单独的实施例的上下文中所描述的目前公开的标的的某些特征亦可在单一实施例中组合地提供。相反地,为了简洁起见,在单一实施例的上下文中所描述的本公开标的的各种特征亦可以单独或以任何合适的子组合提供。

[0090] 尽管已经结合其特定的实施例描述目前公开的标的,但显然许多替代、修改及变化对于本领域技术人员来说将是显而易见的。因此,旨在涵盖落入所附权利要求的精神及广泛范围内的所有此等替代、修改及变化。

[0091] 在本说明书中所提及的所有刊物、专利及专利申请案在此通过引用的方式整体并入本说明书中,其程度如同各个单独的刊物、专利及专利申请案被具体地及单独地表明通过参考的方式并入本文中一样。此外,本申请中任何参考文献的引用或标识不应被解释为承认此类参考可作为与目前公开的标的相关的现有技术。

[0092] 非限制性实例的描述:

[0093] 材料:

[0094] 重酒石酸肾上腺素(TransoPharma);磷酸氢二钠二水合物(Merck),乳糖一水合物(Meggle Pharma);丙酮(BioLab)。

[0095] 方法:

[0096] 使用Büchi Labortechnik AG的Mini Spray Dryer B-290进行喷雾干燥过程。将磁力搅拌器(Fried Electric)置于接收器(接收室)的下方,将适当尺寸的磁棒插入所述接收器,之后加入载体/稀释剂/分解剂/解聚剂。通过将至少一活性化合物溶解在选定的溶剂或溶剂的混合物中,来制备含有至少一活性剂的液体进料。使用HPLC及Dionex HPLC仪器进行定量。配备有Everhart-Thornley检测器的FEI Quanta-200扫描电子显微镜(scanning electron microscope,SEM)用于获得喷雾干燥粉末的图像。施加20kV的加速电压,以提供250至10,000倍的放大倍率。此外,X射线元素分析检测器(Link ISIS,牛津仪器,英国)是用于确定颗粒形态及化学成分以及它们在整个干粉吸入器(dry powder inhaler,DPI)中的

分布。使用基于光衍射(light diffraction)方法的Malvern Mastersizer 3000系列检测颗粒尺寸。

[0097] 使用配备有Chromeleon软件的Dionex HPLC-PDA仪器检测组合物中的肾上腺素含量;色谱柱及填料:Thermo ODS, 3 μ 100x4.6 mm货号:30103-104630或同等产品

[0098] 流动相A:缓冲液:乙腈(95:5,v/v)

[0099] 流动相B:缓冲液:乙腈(55:45,v/v)

[0100] 流速:1.2mL/min

[0101] 样品的梯度表:

[0102]	时间, 分钟	%A	%B
	0.0	95	5
	20	50	50
[0103]	21	50	50
	23	95	5
	30	95	5

[0104] 标准品的梯度表:

[0105]	时间, 分钟	%A	%B
	0.0	95	5
	10	72.5	27.5
	10.5	95	5
	15	95	5

进样体积: 20 L

检测器 PDA: UV, 210 nm; 200 至 400 nm 用于识别。

管柱温度: 50°C

[0106] 自动进样器温度: 环境

运行时间: 30 分钟

稀释剂: 流动相 A

肾上腺素峰的 RT: 5 至 7 分钟

[0107] 实例1:商业的Büchi Labortechnik AG喷雾干燥机的改进

[0108] 图2示意性地显示在本实例中所使用的改进的喷雾干燥器。Büchi Labortechnik AG的Mini Spray-Dryer B-290通过以下方式进行修改:

[0109] 1.将磁棒添加至玻璃接收器中,并在喷雾干燥器的连续旋转玻璃接收器的下方放置磁力搅拌器。

[0110] 2. 选择合适的双流体喷嘴, 将仅含有活性剂肾上腺素(不含载体/稀释剂/分解剂/解聚剂)的溶液喷洒成适合制备10至30 μm 的活性剂的干粉颗粒的细小液滴。一种流体是活性剂的澄清均匀溶液, 第二种流体是干燥气体。

[0111] 经改进的喷雾干燥器适用于根据本公开的颗粒工程及防止团聚。

[0112] 实例2: 具有乳糖一水合物的重酒石酸肾上腺素/磷酸二氢钠组合物

[0113] 将重酒石酸肾上腺素(2.5g)及磷酸二氢钠(1.5g)溶解在15g的丙酮及20g的水混合物中, 在氮气下以300rpm搅拌20分钟。将合适尺寸的磁棒置于接收器中, 并向其中加入乳糖一水合物(3.0g), 搅拌速率设定为150rpm。得到澄清均匀的药物溶液, 使用改进的Büchi Mini Spray-Dryer进行喷雾干燥, 入口氮气温度为130 $^{\circ}\text{C}$, 出口温度为80 $^{\circ}\text{C}$, 从而获得重酒石酸肾上腺素/磷酸二氢钠的干粉, 其在接收器中进一步与乳糖一水合物原位混合。在整个过程, 在接收器中保持搅拌。组合物中的重酒石酸肾上腺素/磷酸二氢钠的负载量为约8.7%w/w。

[0114] 图3所示的SEM图像显示重酒石酸肾上腺素/磷酸二氢钠的小球形颗粒具有5至30 μm 的窄尺寸分布, 且分散在介于40 μm 与240 μm 之间的不规则大颗粒的乳糖之间。

[0115] 使用马尔文激光衍射(Malvern Laser Diffraction)仪器对所获得的重酒石酸肾上腺素/磷酸二氢钠组合物进行颗粒尺寸分析。如图4所示, 得到以下的粒径分布: $D=21.4\mu\text{m}$ 、 $D(50)=82.0\mu\text{m}$ 及 $D(90)=133\mu\text{m}$ 。所获得的尺寸小于10 μm 的颗粒的量为约3.7%v/v。所获得的尺寸小于5 μm 的颗粒的量为约2.8%v/v。因此, 肾上腺素微球的粒径分布符合粉末原料药产品(Bulk Drug Product)规范及安全要求(11,13)。

[0116] 实例3: 重酒石酸肾上腺素药物-装置组合产品的制备

[0117] 根据制造商的指南组装的Aptar单位剂量粉末(Aptar Unit-Dose Powder)一次性装置填充有在实例2中所制备的重酒石酸肾上腺素/磷酸二氢钠组合物。各个装置含有35mg的粉末, 包括1.6mg的重酒石酸肾上腺素。

[0118] 实例4: 肾上腺素药物-装置组合产品在加速老化条件下的稳定性数据

[0119] 将实例3中所制备的重酒石酸肾上腺素组合产品在40 $^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 及75%RH $\pm 5\%$ RH下进行加速老化条件。三个月的稳定性数据显示于表2。

[0120] 表2稳定性数据

[0121]

项目	测试间隔, 月	外貌	分析 (HPLC)	杂质/相关的物质	水含量	pH
规范		一次性塑料装置; 白色; 无明显的损坏	1.6±0.32 mg/device (80.0-120.0%)	A. ≤ 0.3% B. ≤ 0.2% C. ≤ 0.2% D. ≤ 0.10% E. ≤ 0.10%	NMT 7%	5 至 7
测试结果	起始	一次性塑料装置; 白色; 无明显的损坏	1.69 mg/装置 (105.6%)	A. -0.29 B. ≤ ND ² C. ≤ ND D. ≤ ND E. ≤ ND 未指明的杂质: BRL ¹ 总杂质: 0.3%	5.3%	6.2
测试结果	1	无变化	1.47 mg/装置 (91.9%)	A. - 0.19% B. ≤ ND C. ≤ BRL ¹ D. ≤ ND E. ≤ ND 未指明的杂质: ND 总杂质: 0.2%	5.2%	6.2
测试结果	3	无变化	1.36 mg/装置 (84.7%)	A. - 0.21% B. ≤ ND C. ≤ ND D. ≤ ND E. ≤ ND 未指明的杂质:	NA ²	NA ²

[0122]				(RRT 1.4)		
				-0.05%		
				(RRT 1.6)		
				-0.07%		
				(RRT 2.9)		
				-0.09%		
				总杂质: 0.42%		

[0123] 1 低于报告的限制 (0.05%)

[0124] 2 未被检测到

[0125] 结论: 本发明的粉末肾上腺素制剂在40℃及75%相对湿度(relative humidity, RH)下, 3个月后显示良好的稳定性。其含有0.8%的总杂质及相似的API含量。所有的结果皆符合药物装置组合产品的稳定性规范。

[0126] 实例5: FMXIN002的体内研究

[0127] 为了模拟通过肌肉内给药 (intramuscular administration, IM) 实现的PK, 肾上腺素的鼻内给药需要更高的剂量。IN肾上腺素在人体中的临床使用是在1毫克至12毫克的范围内, 用于不同的适应症及不同的制剂, 无严重的不良事件 (10)。使用IN (鼻内) 肾上腺素的先前研究显示5或6mg IN剂量相当于IM注射0.3mg。

[0128] 基于临床证据, 1.6mg的起始IN剂量估计等同于0.1mg的IM剂量。因此, IN肾上腺素1.6mg的起始剂量代表一低剂量, 根据安全性及PK数据, 所述起始剂量可增加至3.2mg。估计3.2mg的IN剂量相当于0.2mg的IM剂量, 但仍低于0.3至0.5mg的过敏反应的批准的IM剂量的范围。

[0129] PK研究以逐步方式进行, 起始剂量较低, 倘若无严重的不良事件 (serious adverse event, SAE) 及低暴露, 则可增加所述起始剂量, 同时由包括过敏专家的经验丰富的临床团队在整个研究过程中保持持续及仔细的监控。

[0130] FMXIN002在单次给药中进行研究。FMXIN002的安全性及耐受性可基于已发表的文献及动物研究的证据。

[0131] 用于鼻腔给药的肾上腺素 (Adrenaline) 已被批准用于多次给药, 且可作为非处方药产品以更高的剂量提供, 以及用于手术。IN肾上腺素对季节性过敏成人的安全性亦在其他的研究中得到证实, 在此等研究中, 肾上腺素的给药剂量高于目前FMXIN002研究中的建议剂量。在陈等人进行的研究 (9) 中, 肾上腺素喷鼻剂组中最常见的 (总体 $\geq 5\%$) 治疗出现的不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE) 是鼻部不适、震颤、头痛、鼻塞、流涕、接触性皮炎及晕厥前兆。在健康成人的生理盐水制剂中的IN肾上腺素的另一项临床研究中, 一位受试者观察到一过性震颤, 两位受试者出现心悸。大多数的受试者在 T_{max} 时出现心率、舒张压及收缩压增加, 但在此等症状与肾上腺素血浆浓度之间并未发现相关性。在IN肾上腺素给药之后, 受试者未观察到严重的不良反应。因此, 预期FMXIN002的使用具有良好的安全性。

[0132] 测试产品与参考产品之间的比较生物利用度, 以及测试产品在有及无过敏原挑战的治疗比较中将通过肾上腺素的 AUC_t 、 AUC_{inf} 及 C_{max} 参数的统计的比较来确定。

[0133] 参考文献列表:

- [0134] 1. 雷伯, L.L., 埃尔南德斯, J.D., 加利, S.J., 过敏反应的病理生理学, *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140 (2) : 335-348
- [0135] 2. 特纳, P.J., 耶绍, E., 乌马松塔, T., 林, R., 坎贝尔, D.E., 及博伊尔, R.J. 法塔过敏反应: 死亡率及危险因素. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5 (5) : 1169-1178
- [0136] 3. 坎普, S.F., 洛克, R.F., 西蒙斯, F.E., 及世界过敏组织肾上腺素特设委员会: 过敏反应的首选药物-世界过敏组织的声明. *World Allergy Organ J*. 2008; 1 (7 附录) : S18-26
- [0137] 4. 谢勒, S.H. 及西蒙斯, F.E.R. 肾上腺素用于过敏反应的急救管理. *Pediatrics*. 2017a; 139 (3)
- [0138] 5. 谢勒, S.H., 西蒙斯, F.E.R., 雪克逊, A., 及免疫学, 肾上腺素用于过敏反应的急救管理. *Pediatrics*. 2017b; 139 (3)
- [0139] 6. 林, J., 拜尔, K., 比德曼, T., 伯彻, A., 杜达, D., 菲舍尔, J., 等人. 过敏反应的急性治疗及管理指南; *Allergo J Int*. 2014; 23 (3) : 96-112
- [0140] 7. 迈兰股份有限公司, 处方信息要点. **EPIPEN®** (肾上腺素注射液, USP). USA: FDA; 修改: 8月, 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>. 存取[8月6日, 2019]
- [0141] 8. 勾德MS, 塞恩斯伯里R. 使用肾上腺素自动注射器装置的儿童的急救过敏反应管理 (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 171-6
- [0142] 9. 陈, J., Yu, J., 奇兰帕利, C., 德卡斯特罗, G., 纳拉亚南, E., 瓦卡斯卡, R., 等人. 一种开放标签、5次治疗、交叉、单剂量的肾上腺素鼻喷雾剂药代动力学研究, 与 **EpiPen®** 肌肉注射对季节性过敏的健康成人进行比较 (摘要434). AAAAI 年度会议. 旧金山, CA, USA, INSYS 开发公司, 股份有限公司 2019
- [0143] 10. 卡迪RK, 麦卡利斯特PJ, 史毕林斯EL, 等人. 一种随机、双盲、安慰剂对照的呼吸动力鼻给药舒马曲坦粉 (AVP-825) 治疗急性偏头痛的研究 (目标研究). *Headache*. 2015; 55 (1) : 88-100. doi:10.1111/head.12472
- [0144] 11. 奥尔格尔HA, 梅尔策EO, 比尔曼CW, 布朗斯基E, 布朗斯基JT, 利伯曼PL, 弥敦道R, 皮尔曼DS, 彭斯HL, 斯拉文RG, 等人. *J Allergy Clin Immunol*. 1991八月; 88 (2) : 257-64
- [0145] 12. 食品及药物管理局. FYs 2013-2017, 监管科学报告: 局部作用的口服吸入及鼻用药物产品. OGD FY13-FY17, 管科学研究报告-1; 2018年2月. <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/fys-2013-2017-regulatory-science-report-locally-acting-orally-inhaled-and-nasal-drug-products>. 存取[2019年11月20日]
- [0146] 13. 鼻内喷雾及吸入溶液、混悬剂, 及喷雾药物产品-化学、制备, 及控制文档; 产业指南; CDER, 2002年7月。

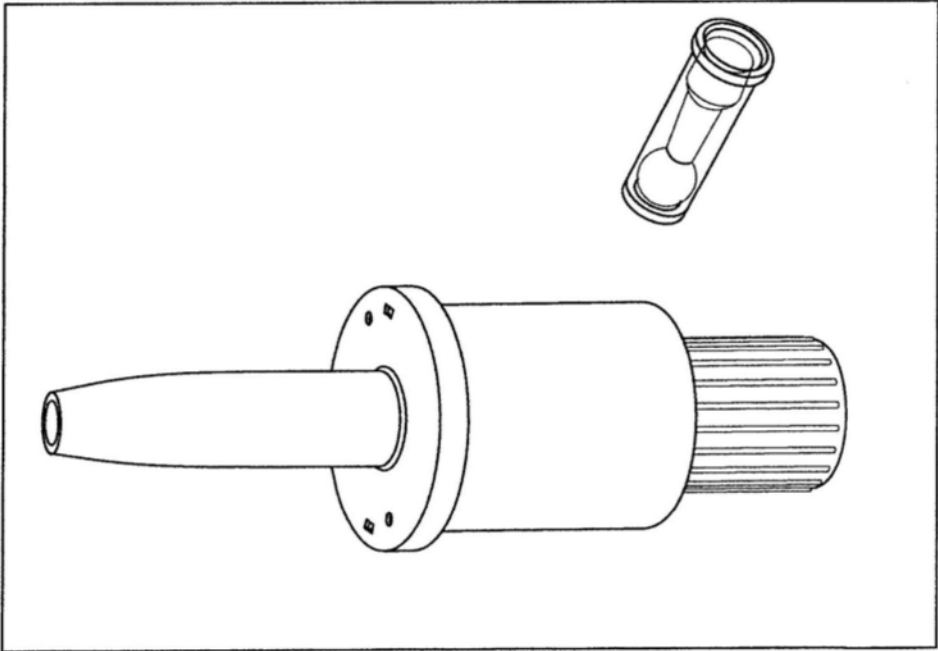
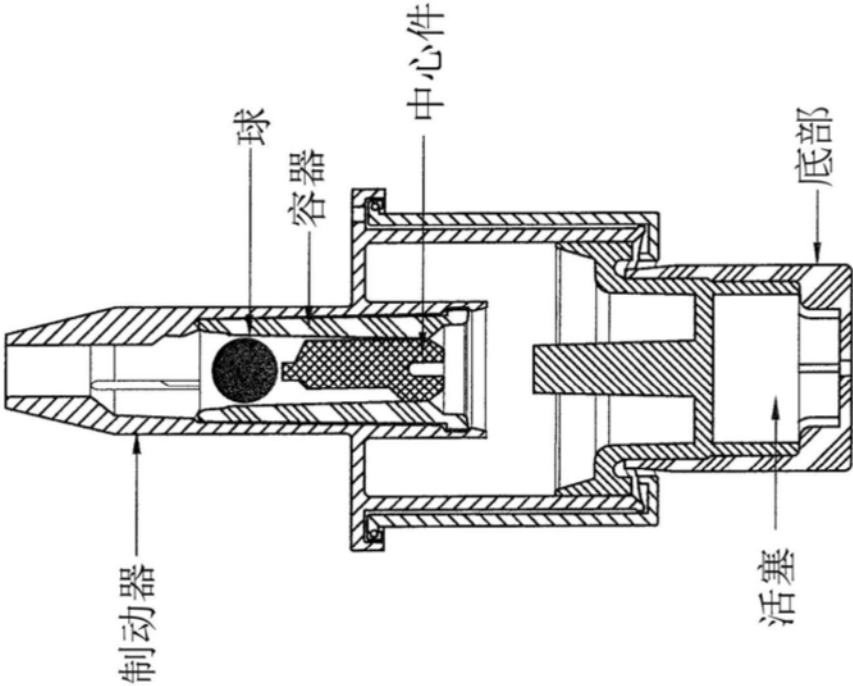


图1

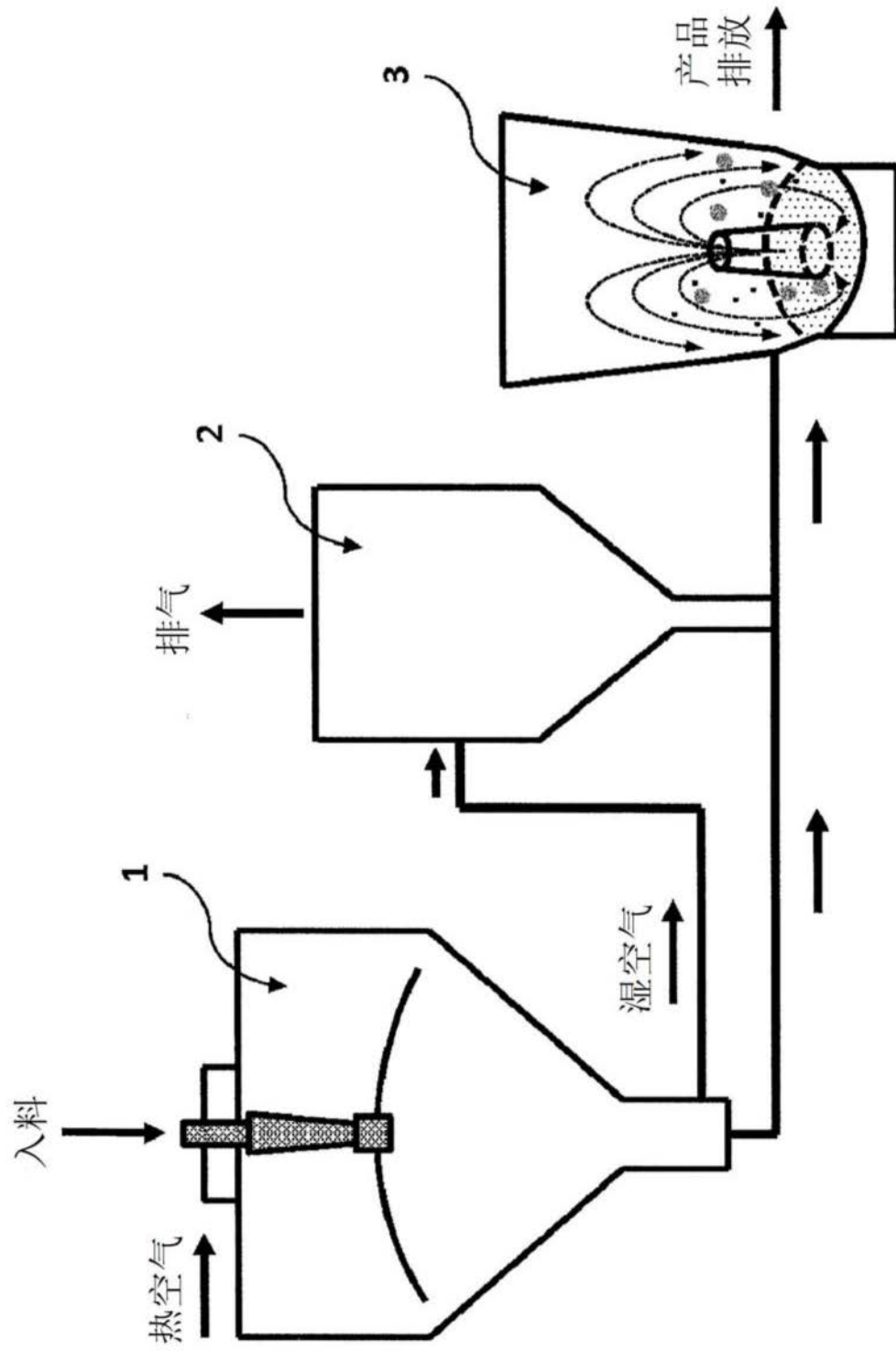


图2

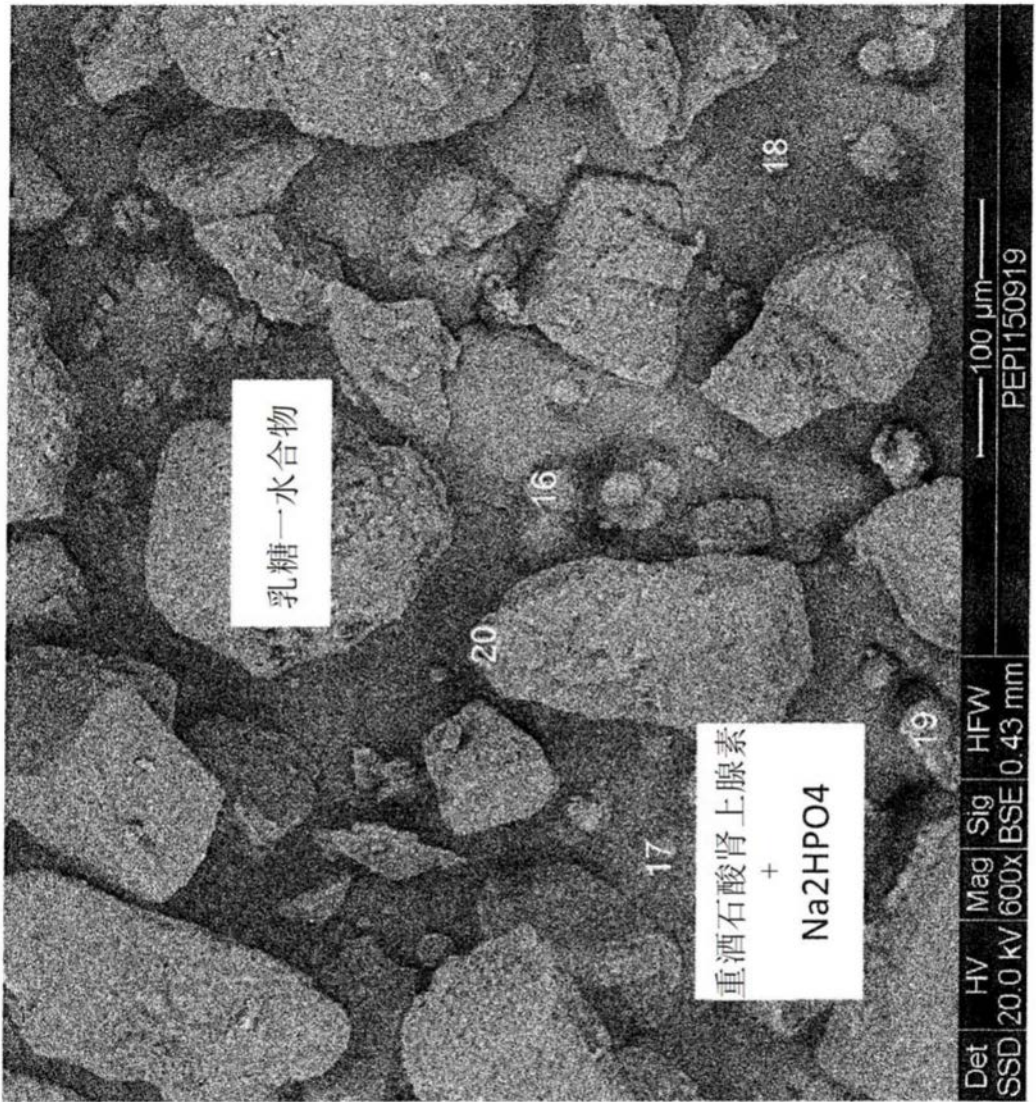


图3

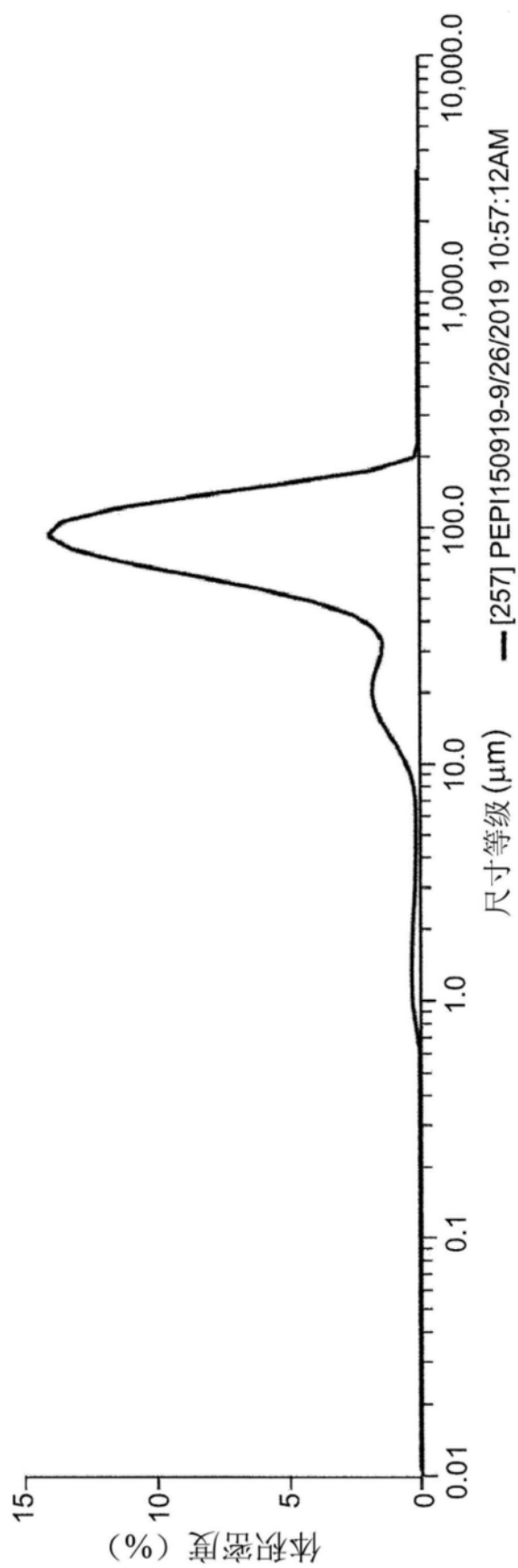


图4